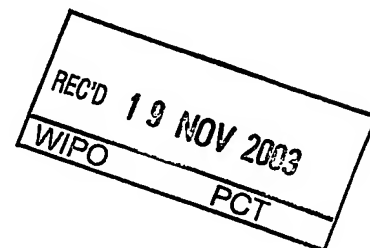


BUNDE REPUBLIK DEUTSCHLAND

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

Aktenzeichen: 102 47 233.5

Anmeldetag: 10. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber: Morphochem AG Aktiengesellschaft für
kombinatorische Chemie,
München/DE

Bezeichnung: Neue Verbindungen, die Topoisomerase IV inhibieren

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 02. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Neue Verbindungen, die Topoisomerase IV inhibieren

In vielen Ländern der Welt hat die Resistenz gegenüber den derzeit gebräuchlichen Antibiotika in den letzten Jahren beträchtlich zugenommen und zum Teil bedrohliche Ausmasse angenommen. Das Hauptproblem dabei ist, dass diese Erreger nicht nur eine, sondern in der Regel mehrfache Resistenzen tragen. Dies gilt insbesondere für einige Gram-positive Erregergruppen, wie Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken (S. Ewig et al.; Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen; Chemother. J. 2002, 11, 12-26; F. Tenover; Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview; Clin. Infect. Dis. 2001 Sep 15, 33 Suppl. 3, 108-115)

Eine lange befürchtete Entwicklung ist kürzlich eingetreten: In den USA wurde der erste Stamm von *Staphylococcus aureus* beschrieben, welcher nicht nur Methicillin-resistent, sondern auch gegen Vancomycin hoch-resistent ist (Centers for Disease Control and Prevention; *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin - United States, 2002; MMWR 2002, 51, 565-567).

Neben hygienischen Massnahmen in Krankenhäusern sind daher auch verstärkt Anstrengungen erforderlich, neue Antibiotika zu finden, die möglichst eine neue Struktur und einen neuen Wirkungsmechanismus besitzen, um gegen diese Problemkeime wirksam zu sein.

Die Prozesse der DNA- Replikation und DNA-Transkription bieten interessante Möglichkeiten, mit essentiellen bakteriellen Prozessen zu interferieren. So ist bekannt, dass die heute gebräuchlichen Fluorchinolone ausserordentlich wirksam sind und auch eine sehr gute bakterizide Wirkung aufweisen. Im allgemeinen hemmen

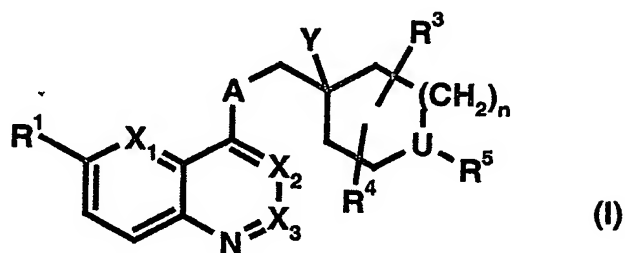
diese Verbindungen das bakterielle Enzym DNA-Gyrase, welches essentielle Funktionen bei der Transkription, der Zellteilung oder der Zellvermehrung ausübt (K. Drlica; Mechanism of fluoroquinolone action; Curr. Opinion Microbiol. 1999, 2, 504-508). Es wurde aber auch beschrieben, dass gewisse Vertreter dieser Substanzgruppe ein weiteres Enzym hemmen, dem eine unentbehrliche Funktion bei der DNA-Replikation zukommt, die Topoisomerase IV (A. B. Khodursky et al.; Topoisomerase IV is a target of quinolones in *Escherichia coli*; Proc. Natl. Acad. Sci. 1995, 92, 11801-11805; E. Pestova et al.; Contribution of topoisomerase IV and DNA gyrase mutations in *Streptococcus pneumoniae* to resistance to novel fluoroquinolones; Antimicrob. Agents. Chemother. 1999, 43, 2000-2004; E. Varon et al.; ParC and GyrA may be interchangeable initial targets of some fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*; Antimicrob. Agents Chemother. 1999, 43, 302-306). Dies ist ein nur in Bakterien vorkommendes Enzym, welches zumindest eine Reaktion ausführt, welche von der DNA-Gyrase nicht erfüllt werden kann, nämlich die Dekatenierung von DNA-Strängen.

Die bakterielle Topoisomerase IV ist demnach attraktives Zielenzym für neue antibakterielle Wirkstoffe. Da die menschliche Zelle keine homologe Topoisomerase besitzt, ist eine hohe Selektivität prinzipiell möglich. Wie die DNA-Gyrase besteht die Topoisomerase IV aus zwei Untereinheiten, A und B, codiert von den Genen *parC* und *parE*. Weder für *parC* noch für *parE* sind bisher selektive Hemmstoffe bekannt.

Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige chemische Verbindungen, welche die bakterielle Topoisomerase IV mit

hoher Selektivität hemmen und eine hohe antibakterielle Aktivität, vor allem gegen resistente Gram-positive Bakterien, besitzen.

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



- 10 wobei

A ein Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoffatom, ein Alkylen-, Alkenylen, Alkinylen oder eine Heteroalkylengruppe ist,

15

n gleich 0, 1 oder 2,

U ein Stickstoffatom oder eine CR⁶-Gruppe ist,

- 20 eine der Gruppen X₁, X₂ und X₃ ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CR² ist und die anderen CH-Gruppen sind,

25 Y eine Hydroxy-, eine Mercapto-, eine Alkyloxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

R¹ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

R^2 ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyl-, eine Alkenyl-, eine Alkynyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

5 R^3 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Azido oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest
10 ist,

R^4 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Azido- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-,
15 Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

oder R^4 und R^5 zusammen Teil eines 3 bis 7 gliedrigen
20 Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrests sind,

R^5 ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkyl-
25 cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

R^6 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Azido- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-,
30 Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

- 5 Die Reste R^3 und R^4 können dabei an jedem der Kohlenstoffe des Rings hängen.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 10 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octyl-Gruppe.

15 Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, 20 z. B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, 25 eine Alkenyl- oder eine Alkynyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff oder Stickstoff), z.B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder 30 eine Methoxymethyl-, Nitril-, Methylcarboxyalkylester-, Carboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete

Gruppe wie z. B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkylester z.B. Methyl-carboxyalkylester, Carboxyalkylamid, Alkoxycarbonyl oder Alkoxycarbonyloxy.

- 5 Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

- 10 Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo- bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenylpiperazin-Gruppe stehen.

- 15 20 Die Ausdrücke Alkylcycloalkyl bzw. Heteroalkylcycloalkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- bzw. Heterocycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Heteroalkylgruppen enthalten.

- 25 Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 oder 6 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylalkyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind, z.B. die
5 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyl-Gruppe.

Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen
10 sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten, z.B. die Tetrahydroisochinolinyl-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethylindolyl- oder 4-Methylpyridino-Gruppe.

15 Die Ausdrücke Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen
20 durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂ oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder
25 Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl
30 alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei A ein O, S oder N-Atom oder eine Gruppe der Formel CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{Alkyl})$, $\text{N}(\text{Alkyl})\text{CH}_2$, CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$, NHCO , CONH , $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$ oder $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ ist.

5

Des weiteren bevorzugt ist Y eine Gruppe der Formel OH , $\text{OC}(=\text{O})\text{NHAlkyl}$, OCH_2COOH , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{OCH}=\text{CHCOOH}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{OC}(=\text{O})\text{Alkyl}$, SH , $\text{SC}(=\text{O})\text{Alkyl}$.

10 Weiter bevorzugt ist U ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe; besonders bevorzugt ein Stickstoffatom.

Wiederum bevorzugt ist R^3 eine Heteroalkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe.

15

Weiter bevorzugt ist R^5 eine Heteroaralkylgruppe.

Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

20

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

25

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure,

30

- Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure,
Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure.
Weitere Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze
der Verbindungen der Formel (I) sind Alkali- oder
5 Erdalkalisalze wie z. B. Natrium, Kalium, Lithium,
Calcium oder Magnesium Salze, Ammoniumsalze oder Salze
von organischen Basen wie z. B. Methylamin, Dimethylamin,
Triethylamin, Piperidin, Ethylendiamin, Lysin,
Cholinhydroxid, Meglumin, Morpholin oder Arginin Salze.
10 Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert,
insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann
z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge
der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien
Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbin-
15 dungen der Formel (I) asymmetrische C-Atome enthalten,
können sie entweder als achirale Verbindungen, Dia-
stereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als
optisch reine Verbindungen vorliegen.
- 20 Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden
Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel
(I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen
Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen
abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl-
25 oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-,
Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

- Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von
Arzneimitteln ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung.
- 30 Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter
Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder
einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen
therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch

nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere antimikrobielle und antifungale Wirkstoffe beinhalten.

5

10

15

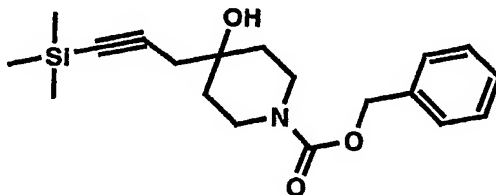
Zur Vorbeugung und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 10 mg bis 4000 mg pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 50 bis 3000 mg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen. Die tägliche Dosis kann als einfache Gabe oder in mehrfachen Gaben verabreicht werden. Eine typische Einzeldosis beinhaltet etwa 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g oder 2 g des Wirkstoffs.

20

Beispiel: 4-[3-(6-Methoxychinolinyl-4-yl)-propyl]-1-[2-thiophen-2-ylsulfanyl)ethyl]piperidin-4-ol

4-Hydroxy-4-(3-trimethylsilanyl-prop-2-ynyl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

25



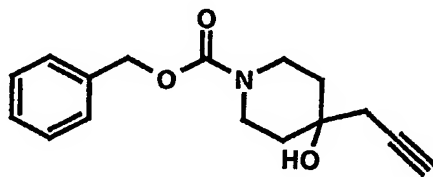
Zu einer Lösung von 1-Trimethylsilyl-1-propin (1.85mL, 12.5mmol) und Tetramethylethyldiamin (TMEDA) (1.9mL, 12.5 mmol) in Diethylether (37mL) wurde bei -5°C n-

Butyllithium (7.8mL, 1.6 M in hexane, 12.5mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 20 min gerührt wurde, wurde die Reaktionsmischung auf -60°C gekühlt und eine Lösung von 4-Oxopiperidin-1-carbonsäure benzylester (2.33 g, 10mmol) in Diethylether (10mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 3h auf Raumtemperatur aufgetaut und 10% NaHSO₄ (40mL) zugegeben. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 1.01 g (2.92 mmol, 29%)
 MS (EI) m/z 346 [M+H]⁺
¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 0.20 (s, 9H); 1.50-1.73 (m, 4H); 1.83 (br s, OH, 1H); 2.43 (s, 2H); 3.27 (br t, J= 9Hz, 2H); 3.98 (br d, J= 9Hz, 2H); 5.16 (d, 2H); 7.31-7.43 (m, 5H).

4-Oxo-piperidine-1-carbonsäure benzylester: Chem. Pharm. Bull. 1982, 30, 1084-1087.

4-Hydroxy-4-prop-2-ynyl-piperidine-1-carbonsäure benzylester



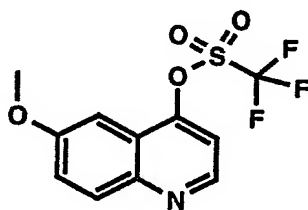
Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-(3-trimethylsilanyl-prop-2-ynyl)-piperidine-1-carbonsäure benzylester (1g,

2.92mmol) in Methanol (15mL) wurde K_2CO_3 (0.5g, 3.61mmol) zugegeben und 3h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 20mL Wasser versetzt und zweimal mit je 20mL Dichlormethan (DCM) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden einrotiert und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2/1 bis 1/2) gereinigt.

Ausbeute: 0.7g (2.56 mmol, 88%)

1H -NMR ($CDCl_3$, 300MHz) : 1.56-1.79 (m, 4H); 1.84 (br s, OH, 1H); 2.14 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H); 2.39 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H); 3.25 (br t, $J = 12$ Hz, 2H); 3.96 (m, 2H); 5.14 (d, 2H); 7.30-7.41 (m, 5H).

15 Trifluormethanesulfonsäure-6-methoxychinolin-4-ylester:



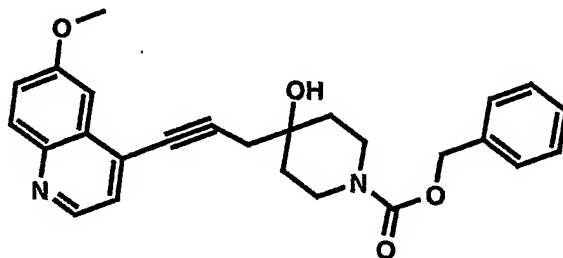
Zu einer eisgekühlten Lösung von 6-Metoxychinolin-4-ol (0.525g, 3mmol) in 30mL DCM wurden portionsweise 2,6-Lutidin (0.5mL, 4.3mmol), 4-Dimethylaminopyridin (0.08g, 0.7mmol) und Trifluormethanesulfonsäureanhydrid (0.62mL, 3.66mmol) zugegeben und die Mischung 2h bei 0°C gerührt. Anschliessend wurden 15mL Wasserzugegeben und die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde nochmals mit 30mL DCM extrahiert, die beiden organischen Phasen vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.526g (1.71mmol, 57%)

MS (EI) m/z 308 [M+H]⁺

6-Methoxychinolin-4-ol: Org.Synth. (Coll. Vol.III), 1955,
5 272

4-Hydroxy-4-[3-(6-methoxy-chinolinyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-
piperidin-1-carbonsäure benzylester:



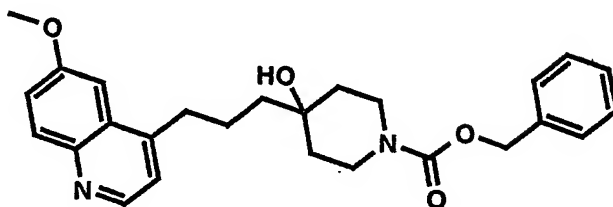
10

Zu einer Lösung von PdCl₂(PPh₃)₂ (0.110g, 0.157mmol) und
CuI (0.065g, 0.34mmol) wurde unter rühren eine entgaste
Lösung von Trifluormethanesulfonsäure-6-methoxychinolin-
15 4-ylester (0.810g, 2.61mmol), 4-Hydroxy-4-prop-2-ynyl-
piperidin-1-carbonsäure benzylester (0.7g, 2.61mmol) und
Pyrrolidin (0.43ml, 5.2mmol) in 12mL DMF gegeben. Die
Mischung wurde 1h gerührt. Anschliessend wurde eine
10%ige wässrige NaHSO₄ Lösung (20mL) zugegeben und die
20 beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal
mit je 50mL EtOAc extrahiert, die organischen Phasen
vereint, mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt,
über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Der
Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an
25 Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1 bis 1/2) gereinigt.

Ausbeute: 0.345g (0.8mmol, 31%)

MS (EI) m/z 431 [M+H]⁺

4-Hydroxy-4-[3-(6-Methoxychinolinyl-4-yl)propyl]-
piperidin-1-carbonsäurebenzylester:



5

Eine Mischung aus 4-Hydroxy-4-[3-(6-methoxychinolinyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.345g, 0.80mmol) und Platinoxid (0.100g, 0.44mmol) in Ethanol (6mL) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre eine Stunde gerührt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch einrotiert und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

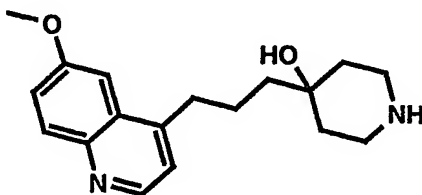
10

Ausbeute: 0.2g (0.46mmol, 58%)

MS (EI) m/z 438 [M+H]⁺

15

4-[3-(6-Methoxychinolin-4-yl)-propyl]piperidin-4-ol:



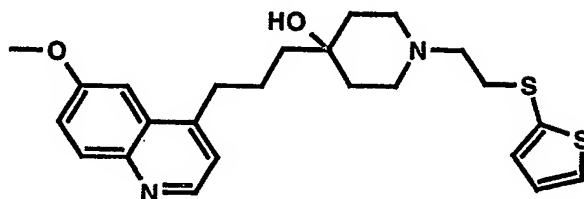
20 Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[3-(6-Methoxychinolinyl-4-yl)propyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.2g, 0.46mmol) in 8mL Ethanol wurden 0.2g 10% Pd-C gegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre eine Stunde gerührt, anschliessend filtriert
25 und einrotiert.

Ausbeute: 0.118g (0.39mmol, 85%)

MS (EI) m/z 301 [M+H]⁺

4-[3-(6-Methoxychinolinyl-4-yl)-propyl]-1-[2-thiophen-2-ylsulfanyl)ethyl]piperidin-4-ol:

5



Zu einer Lösung von 4-[3-(6-Methoxychinolin-4-yl)-propyl]-piperidin-4-ol (0.118 g, 0.39mmol) in 2mL DMF wurden Kaliumcarbonat (0.15 g, 1.1mmol) und 2-(2-Brom-ethylsulfanyl)thiophen (0.150g, 0.67mmol) zugegeben und 40 min auf 60°C erhitzt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung einrotiert und der Rückstand mit 10mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung und 10mL DCM ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/Methanol 9/1) gereinigt.

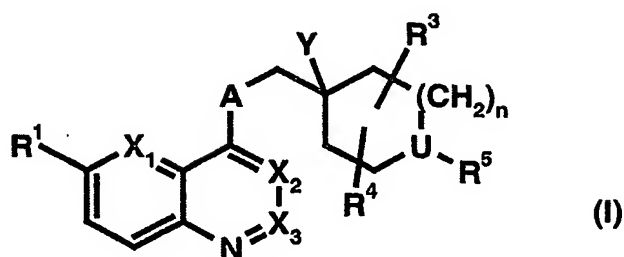
Ausbeute; 0.105g (0.237mmol, 61%)

MS (EI) m/z 443 [M+H]⁺

2-(2-bromo-ethylsulfanyl)-thiophene: Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) 1975, 11, 299.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I):



wobei

A ein Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoffatom, ein Alkylen-, Alkenylen, Alkinylen oder eine Heteroalkylengruppe ist,

n gleich 0, 1 oder 2,

U ein Stickstoffatom oder eine CR⁶-Gruppe ist,

eine der Gruppen X₁, X₂ und X₃ ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CR² ist und die anderen CH-Gruppen sind,

Y eine Hydroxy-, eine Mercapto-, eine Alkyloxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

R¹ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

R^2 ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyl-, eine Alkenyl-, eine Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

5 R^3 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Azido oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl-
10 oder ein Heteroaralkylrest ist,

R^4 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Azido- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-,
15 Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

oder R^4 und R^5 zusammen Teil eines 3 bis 7 gliedrigen Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrings sind,

R^5 ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-,
25 Heteroalkyl-cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Hetero-aralkylrest ist und

R^6 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Azido- oder Thiolgruppe,
30 ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist

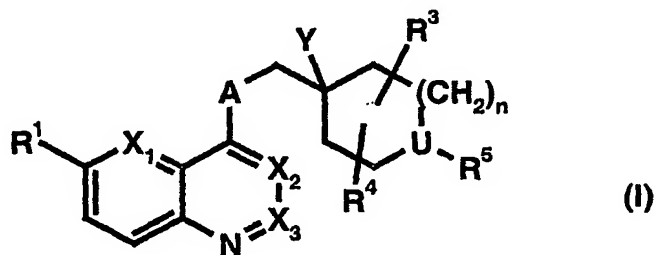
oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

5

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A ein O, S oder N-Atom oder eine Gruppe der Formel CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{Alkyl})$, $\text{N}(\text{Alkyl})\text{CH}_2$, CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$, NHCO , CONH , $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$ oder $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ ist.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei Y eine Gruppe der Formel OH , $\text{OC}(=\text{O})\text{NHAlkyl}$, OCH_2COOH , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{OCH}=\text{CHCOOH}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{OC}(=\text{O})\text{Alkyl}$, SH , $\text{SC}(=\text{O})\text{Alkyl}$ ist.
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^3 eine Heteroalkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe ist.
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R^5 eine Heteroaralkylgruppe ist.
6. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 5 als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzen enthalten.
7. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung von Bakterieninfektionen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige chemische
5 Verbindungen der Formel (I), welche die bakterielle
Topoisomerase IV mit hoher Selektivität hemmen und eine
hohe antibakterielle Aktivität, vor allem gegen
resistente Gram-positive Bakterien, besitzen.



10